



Á. BONIFACINO

Università di Roma "La Sapienza"
Istituto di I Clinica Chirurgica
Cattedra di IX Patologia Chirurgica

Introduzione

Abbiamo assistito negli ultimi anni ad una evoluzione tecnologica in campo ecografico che ha modificato sensibilmente l'approccio diagnostico a numerose patologie in diversi organi e apparati.

Basti pensare che l'ecografia è diventata indagine di prima istanza nella patologia dell'albero biliare e del fegato, dei reni, della pelvi maschile e femminile, della tiroide, solo per citare alcuni dei campi di maggiore applicazione di questa metodica.

In campo senologico l'ecografia riveste un ruolo complementare alla mammografia; questa ultima è l'unica indagine, al momento, in grado di effettuare una diagnosi precoce di carcinoma della mammella, soprattutto in quelle condizioni particolari in cui il tumore si manifesta ancora in assenza di nodulo: microcalcificazioni e segni indiretti con alterazione del profilo ghiandolare.

L'articolarsi delle indagini diagnostiche in senologia ha come unico scopo quello di individuare precocemente il carcinoma infraclinico e pertanto non palpabile.

Il rilevamento della patologia benigna (cisti, fibroadenomi, placche adenosiche, ecc.) è utile per conoscere la conformazione e la strutturazione della ghiandola mammaria, tenendo presente che la fisiologica evoluzione, nelle diverse età, può comportare l'insorgenza di lesioni benigne che non sempre hanno una precisa identità mammografica, mentre sono più facilmente identificabili con l'ecografia (Benign Breast Changes: modificazioni della mammella con caratteri di benignità).

Le sonde ad alta risoluzione (7,5 - 10 - 13MHz), il Color e Power Doppler (1, 2), gli amplificatori di segnale (mezzi di contrasto), hanno fatto comunque dell'esame ecografico in senologia, una indagine dotata di una

Abstract

INTERVENTIONAL ECOGRAPHY IN SENOLOGY

The ecographic investigation in senology represents a complement to the mammography in the early diagnosis of carcinoma, above all when it is still expressed through radiological indirect signs (glandular distorsion and microcalcifications) in absence of a nodule.

The ecographic examination must be done with probes suitable to the superficial tissue: 7,5 - 10 MHz Color and Power Doppler.

This examination has a greater significance in the identification of the benign lesions, in the control of the operated breast and in the guide of the interventional manoeuvres (FNAB, Mammotome, Core Biopsy, preoperative localization of not palpable nodules).

Key words: Early diagnosis, FNAB, core biopsy, local recurrence, localization.

Riassunto

L'indagine ecografica in senologia costituisce una indagine complementare alla mammografia nel rilevamento precoce del carcinoma, soprattutto quando questo si esprime ancora tramite segni radiologici indiretti (distorsioni ghiandolari e microcalcificazioni) in assenza di nodulo.

Lesame ecografico va condotto con sonde dedicate ai tessuti superficiali: 7,5 - 10 MHz, Color e Power Doppler.

Un rilievo maggiore questo esame lo riveste nella identificazione delle lesioni benigne, nel controllo della mammella operata e nella guida delle manovre interventistiche (FNAB, Mammotome, Core Biopsy, localizzazione preoperatoria dei noduli non palpabili).

Parole chiave: Diagnosi precoce, FNAB, core biopsy, recidiva locale, localizzazione preoperatoria.

elevata sensibilità e specificità, e, conseguentemente, di una elevata efficacia clinica.

Nella donna al di sotto dei 35 - 40 anni, l'ecografia affianca l'esame clinico perché consente una ottima valutazione del parenchima ghiandolare normale, anche se costituito da una elevata componente fibroconnettivale, e della patologia benigna (BBC: Benign Breast Changes) (3).

Oltre i 40 anni l'ecografia è indicata come complemento della indagine mammografica, soprattutto nei casi

in cui il tessuto ghiandolare appare molto denso e con atteggiamento plurinodulare.

In presenza di un sospetto radiologico, poi, l'ecografia viene impiegata come indagine mirata al fine di poter più agevolmente guidare un prelievo bioptico per esame citologico o istologico nel caso in cui, ovviamente, la lesione sia evidenziabile anche agli ultrasuoni.

Non trascurabile, infine, è il ruolo che gli ultrasuoni rivestono nello studio della mammella operata (regione cicatriziale, cavo ascellare, regione parasternale e sovraclaveare) e nel posizionamento del repere metallico nella localizzazione preoperatoria delle lesioni non palpabili.

In senologia l'indagine ecografica comporta un ulteriore beneficio rappresentato dalla possibilità di esplorazione delle stazioni linfonodali del cavo ascellare, del territorio della arteria mammaria interna e della regione sopraclaveare; elemento assolutamente non trascurabile e, anzi indispensabile per poter formulare, in caso di carcinoma della mammella, una stadiazione locale della malattia.

I parametri che devono essere valutati per stabilire un eventuale interessamento linfonodale da parte della neoplasia sono i seguenti: dimensioni, forma, ilo, corticale e vascolarizzazione al Color e Power Doppler.

La modificazione di uno o più di questi elementi può già consentire un orientamento diagnostico che deve comunque essere avvalorato da un prelievo citologico eseguito con guida ecografica.

Ecografia interventistica

L'indagine ecografica si svolge in tempo reale e, quindi, qualunque manovra interventiva (aspirazione di una cisti, FNAB e Core Biopsy, localizzazione preoperatoria di noduli non palpabili) viene più agevolmente effettuata sotto guida degli ultrasuoni.

Il posizionamento dell'ago all'interno di una lesione può essere effettuato adottando una tecnica a mano libera o connettendo alla sonda un adattatore per biopsia.

La tecnica a mano libera comporta il vantaggio di poter più agevolmente raggiungere il bersaglio; la mammella,

infatti, è un organo mobile e di conseguenza anche il bersaglio da colpire subisce facilmente degli spostamenti, soprattutto nella patologia benigna. Ulteriore vantaggio è quello di poter liberamente campionare in più direzioni.

Gli aghi utilizzati per l'esame citologico sono in genere da 20-21G; nella puntura di lesioni benigne, soprattutto nel fibroadenoma, può essere più indicato utilizzare un ago da 18 o 19G in quanto il materiale aspirato potrebbe non essere sufficiente a formulare una diagnosi (Figg. 1, 2).

Può essere utilizzata la tecnica con solo ago in cui le cellule vengono rimosse per infissione, con il sistema ago + siringa e ago + siringa + pistola per aspirazione.

Un altro metodo è quello che prevede l'impiego di una apparecchiatura radiocomandata con un raccordo morbido per l'ago che consente all'operatore di poter contemporaneamente tenere la sonda ecografica con una mano ed effettuare il prelievo con l'altra.

Il materiale aspirato viene spruzzato su vetrini portaoggetti, adeguatamente strisciato e immediatamente fissato in alcool o con spray.

Alcune particolari indagini, quali l'accertamento dei fattori prognostici di malattia (es. Ki67) richiedono il fissaggio dei vetrini direttamente in azoto liquido, mentre, per lo studio del DNA (ploidia) vengono utilizzate gocce di formalina tamponata e immobilità dei vetrini per 12 - 24h (Fig. 3).

L'esame istologico può essere effettuato utilizzando aghi di calibro compreso tra 14 e 18G di tipo non tranciante e tranciante, con meccanismo automatico e non (Fig. 4). La lunghezza degli aghi impiegati è raramente superiore ai 10 cm essendo la mammella un organo superficiale

CISTI

Le cisti mammarie vanno aspirate solo in determinate condizioni e cioè quando sono sintomatiche, quando contengono un liquido non puro (corpuscolato, ematico, ecc.), quando presentano alterazioni parietali soprattutto con segni di vascolarizzazione al Color Doppler,

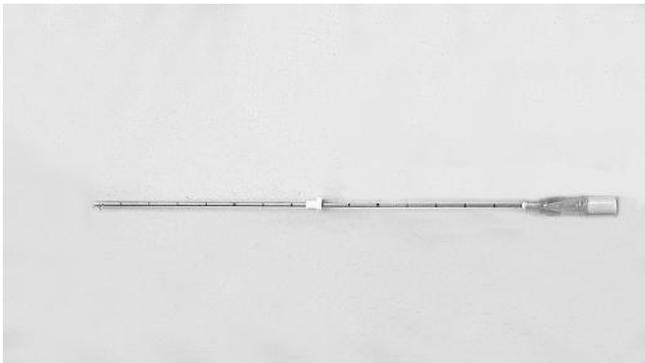


Fig. 1: Ago di Chiba modificato con marker ecogeno e fermo di profondità (Ecojekt).

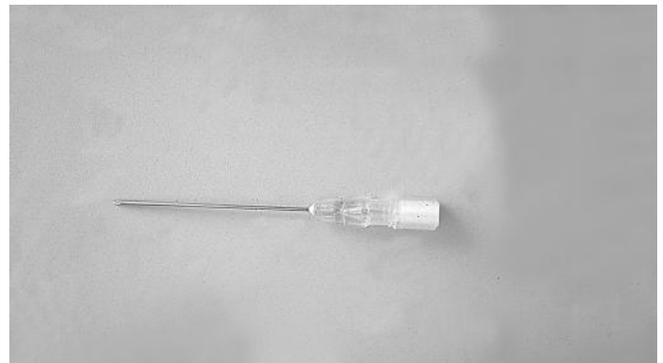
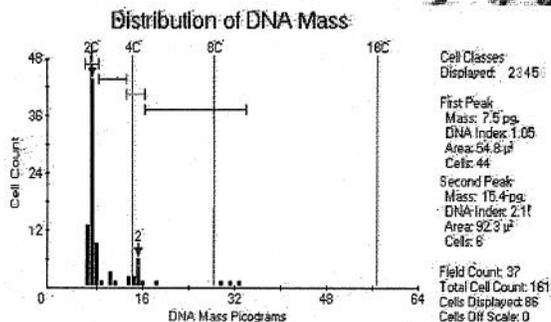
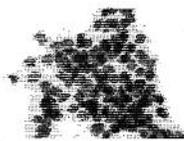


Fig. 2: ago spinale punta quincke (Quinjekt).

VALUTAZIONE DELLA PLOIDIA

Accession #: MM83'95 (I CLC)
DNA Index based on 7.18 Picog



Area	Min	Max	Modal D.	Mean D.	S.D.	C.V.	% Cells	# Cells	Description
0.69	1.22	1.06	1.04	0.06	5.59	40.99	68	POP DIFLOIDE	
1.22	1.89	1.22	1.47	0.14	9.65	3.11	5	FASE S	
1.89	2.33	2.14	2.10	0.09	4.17	6.83	11	FASE G2	
2.33	4.78	2.69	3.95	0.93	23.49	2.48	4	EL PROLIFERANTI	

CONCLUSIONE: Lesione diploide

Data: 15/03/95

Fig. 3: Valutazione delle ploidia di un carcinoma mammario mediante prelievo Citologico.

ovvero quando le dimensioni sono tali da non consentire una dettagliata valutazione del parenchima ghiandolare circostante.

Anche in presenza di una lesione cistica obiettivamente palpabile è consigliabile effettuare l'agoaspirato con guida ecografica al fine di mirare la sede del prelievo (ad esempio nella componente solida o più vascolarizzata) e per essere certi di aver aspirato completamente il liquido contenuto nella cisti, se questa manovra deve avere un carattere anche di ordine terapeutico (Fig. 5).

Solo in alcuni casi è preferibile lasciare in sede del liquido intracistico e cioè quando ci troviamo in presenza di una cisti con caratteri di sospetto; in tal caso, infatti, è

consigliabile non aspirarla del tutto, affinché la lesione sia ancora dimostrabile nel caso debba essere asportata, in base all'esito dell'esame citologico effettuato sul liquido e sulla eventuale componente solida.

L'iniezione di aria nella cisti aspirata (pneumocistografia) può essere effettuata sotto guida ecografica; a tale manovra deve, comunque, far seguito una proiezione radiografica per valutare la regolarità dei contorni della parete cistica.

LESIONI SOLIDE

Le formazioni di tipo solido possono essere sede di prelievo cito e/o istologico. Il Color e Power Doppler e la introduzione dei cosiddetti amplificatori di segnale (mezzi di contrasto) forniscono utili informazioni riguardo la vascolarizzazione dei noduli solidi, in base alla quale si possono formulare ulteriori criteri di valutazione sulla natura della lesione stessa. I caratteri ecografici di una lesione benigna, come ad esempio il fibroadenoma, sono i seguenti: forma ovalare con maggiore asse disposto parallelamente alla cute, regolarità dei contorni, assenza di attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro o scomparsa di questo ultimo con la manovra di compressione, omogeneità della ecostruttura e assenza di microcalcificazioni, vascolarizzazione esclusivamente o prevalentemente periferica al Color e Power Doppler. L'accertamento citologico o istologico viene effettuato sulla lesione solida nel momento in cui uno o più caratteri tra quelli descritti non vengano rispettati.

Nella donna oltre i 40 anni, quindi con maggior rischio di poter sviluppare un carcinoma, è consigliabile effettuare un prelievo anche nei noduli con tutti i caratteri della benignità in base a quella minima percentuale descritta in letteratura di carcinomi che presentano le caratteristiche morfologiche dei fibroadenomi o che non vengono rilevati dalla mammografia.

L'ageaspirazione con ago sottile (FNAB) è una metodica che consente di determinare la natura di una lesione in un elevato numero di casi.

Il carcinoma presenta dei caratteri piuttosto tipici alla ecografia: forma rotondeggiante con asse maggiore per-



Fig. 4: Ago semiautomatico per biopsia (Biomol).



Fig. 5: Sistema ABS per aspirazione di cisti.

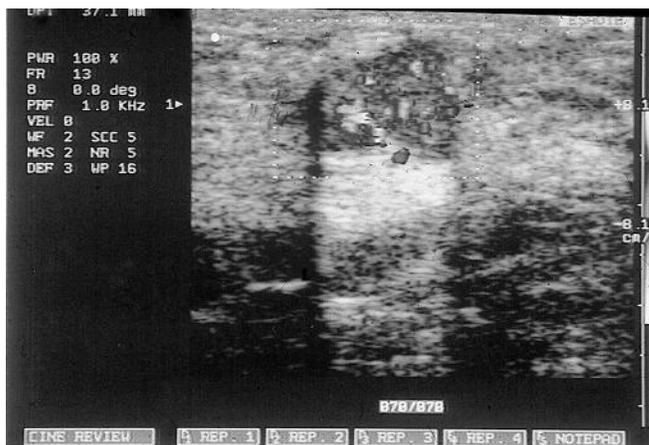


Fig. 6: Carcinoma mammario con intensa vascolarizzazione al Color Doppler.



Fig. 7: Ago con repere riposizionabile a J (Homer).

pendicolare al piano cutaneo, ipoecogenicità e disomogeneità della ecostruttura, attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro, iperecogenicità della componente ghiandolare periferica, ispessimento e convergenza dei legamenti di Cooper circostanti la lesione.

La vascolarizzazione si manifesta con poli vascolari periferici e intralesionali (Fig. 6).

Non sempre tutti questi caratteri sono presenti; a volte se ne rilevano solo alcuni e, soprattutto nelle lesioni di piccolo diametro si possono riscontrare elementi più comuni alle formazioni di natura benigna che a quelle neoplastiche.

Pertanto, un accertamento cito-istologico deve sempre essere effettuato qualora uno o più parametri di quelli descritti siano presenti.

La sensibilità, la specificità e la accuratezza diagnostica dell'esame citologico in caso di carcinoma sono in effetti molto elevate raggiungendo percentuali rispettivamente fino al 96%, 90% e 93% (4, 5, 6).

Il prelievo istologico è sicuramente ancora più accurato rispetto all'esame citologico e, più facilmente, possono essere effettuati sul microfrustolo i fattori prognostici di malattia (DNA, Ki67, recettori ormonali, ecc.). Il pre-

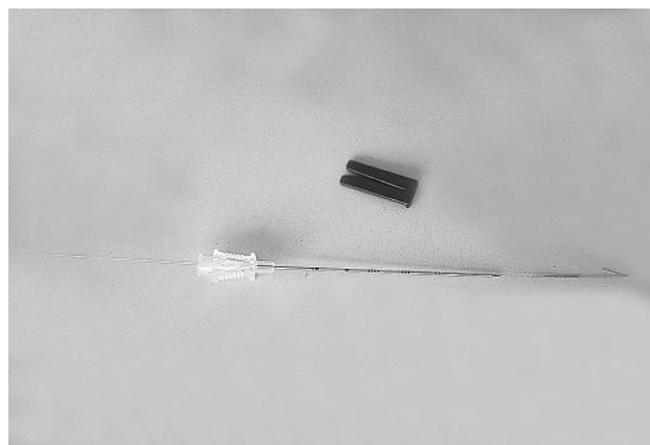


Fig. 8: Ago con cono luer completo di repere rinforzato e clip di fissaggio per ancoraggio alla cute

lievo istologico è ovviamente più invasivo e traumatico e pertanto richiede una anestesia locale.

Vanno ricordate, infine, quelle lesioni che non si manifestano con carattere di nodulo, bensì come asimmetrie ghiandolari rilevabili spesso anche palpativamente, ma soprattutto in corso di mammografia ed ecografia.

Spesso si tratta di lesioni benigne, ma il Color e Power Doppler possono mettere in evidenza segnali di vivace vascolarizzazione che, unitamente all'aspetto solido e, a volte, disomogeneo, inducono ad un prelievo citologico e, spesso, istologico.

Come abbiamo già ricordato per le formazioni cistiche, è opportuno eseguire il prelievo con guida ecografica anche nelle lesioni palpabili in quanto si può centrare il bersaglio dove non esista necrosi, siano più evidenti le disomogeneità e la ipoecogenicità, sia più intensa la vascolarizzazione.

Localizzazione dei noduli non palpabili

La diagnosi precoce di carcinoma della mammella ovvero la possibilità di individuare noduli non palpabili da verificare istologicamente comporta l'esigenza, da parte del chirurgo, di asportare la sola porzione di parenchima interessata dalla lesione per effettuare un esame istologico estemporaneo.

In base a questo ultimo si prenderà la decisione terapeutica più idonea.

La localizzazione preoperatoria può essere effettuata sia con guida radiologica (stereotassi) che ecografica. La prima è sicuramente più idonea a localizzare le microcalcificazioni in assenza di nodulo e le distorsioni sospette del parenchima ghiandolare che in genere non danno espressione ecografica.

La guida ecografica, che è ovviamente utilizzabile solo nelle lesioni rilevate dagli ultrasuoni, comporta alcuni vantaggi:

- monitoraggio in tempo reale della manovra di loca-

lizzazione e pertanto certezza di centrare il bersaglio – la paziente, durante la manovra di localizzazione, è nello stesso decubito e posizione che assumerà al tavolo operatorio; pertanto la traiettoria seguita nell'inserire il reperi è sicuramente quella di più facile accesso alla lesione da asportare. Seguendo la traiettoria del filo il chirurgo raggiungerà la lesione percorrendo il percorso più breve e diretto.

- minor traumatismo per la paziente
- non impiego di radiazioni ionizzanti

I reperi metallici utilizzati sono di diversa forma e consistenza.

Quelli più comunemente utilizzati negli ultimi anni sono stati gli Homer (riposizionabili con punta curva da usare con guida radiologica) e i Kopans (non riposizionabili da utilizzare con guida ecografica) (Fig. 7, 8).

Il reperi di Homer, proprio in base alle sue caratteristiche è più facilmente dislocabile; è infatti consigliabile posizionarlo pochissime ore prima dell'intervento chirurgico.

Esistono, comunque, attualmente in commercio reperi metallici con punta non arrotondata (tipo Kopans), ma riposizionabili (Hawkins I, II e III) con possibilità di scelta anche nella consistenza del filo.

I fili metallici più sottili possono comunque essere rinforzati, all'atto chirurgico, con una cannula smussa da reinserire sul filo fino a raggiungere l'uncino che ancora la lesione.

I passaggi essenziali della localizzazione preoperatoria con guida ecografica sono i seguenti:

- individuazione della lesione sul monitor della apparecchiatura ecografica
- inserimento dell'ago nella lesione favorendo la minore distanza tra cute e lesione e la possibilità di poter intervenire, da parte del chirurgo, per via periareolare. Qualora la lesione sia molto piccola (tra 0,5 e 1 cm) potrebbe essere utile far attraversare tutta la lesione dall'ago.
- si fa procedere il filo attraverso l'ago, fino alla fuoriuscita del reperi che viene agganciato alla lesione
- si estrae l'ago
- si tira leggermente il filo per verificare ecograficamente che la lesione sia stata ancorata
- il filo va fermato sulla cute con un sistema di ancoraggio sicuro (piastra plastificata, garze, cerotto), tenendo presente che, soprattutto le mammelle di maggior volume e pendule, possono favorire il dislocamento del filo fino a farlo rientrare del tutto nella mammella.
- al tavolo operatorio sarà cura del chirurgo non mobilizzare il filo e utilizzare la cannula di rinforzo nel caso di filo sottile. Questa, oltre a rendere più facilmente individuabile la lesione da asportare, impedirà che il filo possa essere inavvertitamente tagliato
- Il pezzo asportato va immediatamente sottoposto ad una radiografia per assicurarsi che lesione e reperi nella loro totalità siano stati asportati. Se la lesione è rilevabile alla sola indagine ecografica, è necessario effettuare

una ecografia del pezzo operatorio, meglio se immerso in soluzione fisiologica.

Un'altra possibilità di localizzazione preoperatoria delle lesioni non palpabili è quella dell'impiego della traccia di carbone.

Questa consente di colorare il tragitto tra cute e lesione da asportare rendendolo ben visibile al chirurgo.

Anche questa manovra deve essere effettuata poche ore prima dell'atto chirurgico in quanto il materiale impiegato viene assorbito dai tessuti circostanti e potrebbe far generare una certa confusione nella esatta individuazione del pezzo di ghiandola da asportare.

Abbiamo effettuato con guida ecografica e utilizzando reperi metallici di Kopans e Hawkins I e II, 157 localizzazioni preoperatorie di noduli non palpabili della mammella così suddivisi per patologia:

92 carcinomi	52 < 1 cm
	39 1 – 2 cm
	1 > 2 cm

2 linfomi

60 fibroadenomi e patologia benigna

3 papillomi intraduttali

In 3 casi è stato tagliato inavvertitamente il filo durante l'intervento e la lesione da asportare è stata localizzata con una indagine ecografica intraoperatoria.

Mammella operata

Il rilevamento precoce di una recidiva loco regionale post mastectomia o post quadrantectomia non sembra, al momento, comportare un vantaggio in termini di prognosi alla paziente.

Secondo molti autori, infatti, il riconoscimento di una recidiva, quando questa non è ancora clinicamente evidente, potrebbe in realtà incidere solo sfavorevolmente sul "free time disease" o "lead time" della paziente stessa.

Ciò nonostante esistono, comunque, degli indubbi vantaggi di programmazione terapeutica nell'identificare una lesione quando questa non sia ancora clinicamente rilevabile.

È per questo motivo che l'ecografia trova un suo preciso ruolo nel follow up della paziente operata per carcinoma della mammella (7).

Lo studio dell'area cicatriziale, del cavo ascellare, del territorio di irradiazione dell'arteria mammaria interna, della regione sovraclaveare, è sicuramente di pertinenza ecografica, pur, ovviamente, eseguendo una mammografia annuale per la mammella controlaterale e per quella operata nel caso sia stata effettuata una quadrantectomia.

Il rilievo di una o più aree ipoecogene nelle regioni esplorate, di forma rotondeggiante, con possibile attenuazione del fascio ultrasonoro, induce ad un approfondimento citologico, indispensabile all'oncologo per poter stabilire il trattamento più idoneo.

Nel cavo ascellare e nella regione sovraclaveare ci troviamo più facilmente di fronte ad una metastasi linfonodale e, pertanto, le caratteristiche ecografiche, in questo caso, saranno quelle del linfonodo che perde la sua normale struttura. Sarà opportuno, perciò, valutare il volume, la forma, l'ilo, lo spessore della corticale, la vascolarizzazione.

Anche nella evenienza del linfonodo metastatico la conferma citologica è indispensabile.

Nella nostra esperienza dal 1989 al 1997 abbiamo valutato 1156 pazienti con pregresso carcinoma mammario nel cui follow up abbiamo rilevato 64 recidive locali distribuite nella regione pericicatrizziale postmastectomia o postquadrantectomia, nel cavo ascellare, nella regione sovraclaveare, in corrispondenza della parete toracica.

42 pazienti avevano ricevuto una mastectomia e 22 una quadrantectomia: 24(37.5%) T1, 34(53.2%) T2, 6(9.3%) T3.

Questi dati non stanno a significare che la recidiva insorge più facilmente dopo mastectomia, ma va solo considerato che negli anni passati si effettuava più facilmente l'intervento chirurgico radicale rispetto a quello conservativo.

In tutte le pazienti era stata effettuata una linfadenectomia con positività dei linfonodi in 30 casi.

Tutte e 64 lesioni sono state evidenziate dall'ecografia mentre solo 35 (55%) di queste erano obiettivamente palpabili.

Nel 70% dei casi la lesione era di diametro < 1 cm e nel 40% dei casi si trattava di più di una lesione.

12 recidive sono state rilevate nel tessuto ghiandolare adiacente il tessuto cicatrizziale postquadrantectomia; solo 8 di queste sono state evidenziate dalla mammografia (67%), mentre l'ecografia le ha individuate nel 100% dei casi.

Si è sempre proceduto ad un agoaspirato ecoguidato per lettura citologica con i seguenti risultati: sensibilità 95%, specificità 92%, accuratezza diagnostica 91%.

Il prelievo istologico è stato effettuato solo su specifica richiesta dell'oncologo clinico nelle pazienti in cui non si prevedeva un intervento chirurgico ma un trattamento medico per il quale si rendeva necessario conoscere l'assetto dei recettori ormonali e gli altri fattori prognostici.

Circa il 50% delle recidive è insorto durante i primi 2 anni di follow up; il 16% durante il terzo anno, ma, dato eclatante, il 20% di recidive è stato rilevato a 5 anni e oltre dall'intervento chirurgico.

Ciò significa che il follow up delle pazienti con carcinoma mammario deve continuare nel tempo, sperando che, in futuro, il precoce rilevamento delle recidive loco-regionali, possa comportare un beneficio anche in termini di prognosi di malattia.

Conclusioni

La senologia è un campo di pertinenza multidisciplinare;

radiologo, ecografista, chirurgo, oncologo, ginecologo, patologo, sono tutti specialisti che devono strettamente collaborare fra loro, meglio se in un'unica struttura, affinché si possa raggiungere il comune obiettivo della diagnosi precoce del carcinoma mammario. In assenza di programma di screening, sulla cui validità ancora oggi molto si dibatte, è assolutamente necessario poter contare su servizi di senologia multidisciplinari che garantiscano alla donna una diagnosi certa nell'arco di poche ore con indubbio vantaggioso rapporto costo/beneficio.

L'ecografia, tecnica di immagine non invasiva e di estrema maneggevolezza, rappresenta oggi l'indagine assolutamente complementare alla mammografia nella ricerca del carcinoma infraclinico e il mezzo più economico e affidabile per guidare le manovre interventistiche.

Nella patologia benigna e nelle lesioni palpabili si pone come indagine di prima istanza, in grado di poter orientare l'iter strumentale successivo e di formulare, nella maggior parte dei casi l'esatta diagnosi di natura.

Bibliografia

- 1) Huber S., Delonne S. e coll.: *Breast tumors: computer-assisted quantitative assessment with Color Doppler US*. Radiology, 192:797-801, 1994.
- 2) McNicholas M.M.J., Mercer P.M. e coll.: *Color Doppler sonography in the evaluation of palpable breast masses*. AJR, 161:765-771, 1993.
- 3) Rizzato G., Giuseppetti G.M., Bonifacino A. (a cura di): *Ecografia in Senologia*, Grasso, Bologna, 1992.
- 4) Vinnicombe S.J., Mac Vicar A.D. e coll.: *Primary breast cancer: mammographic changes neoadjuvant chemotherapy with pathologic correlation*. Radiology, 198:333, 1996.
- 5) Parker S.H., Burbank F. e coll.: *Percutaneous large core biopsy: a multi institutional study*. Radiology, 193(2):359, 1994.
- 6) Sneige N., Fornage B.D. e coll.: *Ultrasound guided fine needle aspiration in the assessment of solid breast lumps*. Am J Clin Pathol, 102(1):98, 1994.
- 7) Bonifacino A., Ranieri E. e coll.: *Ultrasonography of local recurrent breast cancer*. JEMU, 19, n. 2/3:81-85, 1998.

Autore corrispondente:

Dott. A BONIFACINO
 Università di Roma "La Sapienza"
 Cattedra di IX Patologia Chirurgica
 Policlinico Umberto I
 V.le del Policlinico
 00161 ROMA